

基于FAERS数据库的氘可来昔替尼不良事件信号挖掘与分析



胡 晔¹, 龚奇能², 张琳琳¹, 王阿明¹, 祁 旺¹, 缪 阳¹

1. 盐城市第一人民医院药学部 (江苏盐城 224000)
2. 南通市第一人民医院临床医学研究中心 (江苏南通 226001)

【摘要】目的 挖掘氘可来昔替尼的不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 2022 年第 3 季度至 2024 年第 3 季度上报至美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的 ADE 报告, 选择以氘可来昔替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告。采用报告比值比法和贝叶斯置信区间递进神经网络法对 ADE 信号进行挖掘。**结果** 共获取氘可来昔替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告 1 777 份, 涉及 3 258 例次 ADE。筛选获得信号 62 个, 涉及 14 个系统 / 器官分类。报告例次数排名前 5 位的 ADE 信号为痤疮、口腔溃疡、毛囊炎、荨麻疹和口腔疼痛。信号强度前 5 位的 ADE 信号为囊肿性痤疮、甲型肝炎、痤疮、脓疱性痤疮和毛囊炎。色素尿、甲型肝炎和牙龈肿胀等 ADE 信号未被药品说明书记载。氘可来昔替尼相关 ADE 发生时间中位数为 22 d, 58.33% 的患者 ADE 发生在服用药物后第 1 个月内。女性发生痤疮的风险可能高于男性。**结论** 医务人员使用氘可来昔替尼时, 应重点关注皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、感染及侵染类疾病等方面, 监测女性患者的痤疮发生。还应警惕未被说明书记载的潜在 ADE, 保障患者安全用药。

【关键词】 氘可来昔替尼; 药品不良事件; FAERS 数据库; 银屑病; 信号挖掘; 药物警戒

【中图分类号】 R 986 **【文献标识码】** A

Signals mining and analysis of deucravacitinib adverse drug events based on FAERS database

HU Ye¹, GONG Qineng², ZHANG Linlin¹, WANG Aming¹, QI Wang¹, MIAO Yang¹

1. Department of Pharmacy, the First people's Hospital of Yancheng, Yancheng 224000, Jiangsu Province, China

2. Medical Research Center, the First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: MIAO Yang, Email: 352380337@qq.com

【Abstract】Objective To mine adverse drug event (ADE) signals of deucravacitinib, and to guide its rational clinical use. **Methods** ADE reports reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the third quarter of 2022 to the third quarter of 2024 were collected, ADE reports with deucravacitinib as the primary suspect

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412084

基金项目: 南通市卫生健康委员会科研课题 (MSZ2023016)

通信作者: 缪阳, 硕士, 副主任药师, Email: 352380337@qq.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

drug were selected for analysis. ADE signals were identified using reporting odds ratios method and Bayesian confidence propagation neural networks method. **Results** A total of 1,777 ADE reports were collected involving 3,258 ADEs. Sixty-two ADE signals were identified, spanning 14 system-organ classifications. The top five ADE signals based on the number of reported cases were acne, oral ulcers, folliculitis, urticaria, and oral pain. The top five ADE signals based on signal intensity were cystic acne, hepatitis A, acne vulgaris, pustular acne, and folliculitis. ADE signals such as pigmenturia, hepatitis A, and gingival swelling were not included in the drug instructions. The median duration of ADEs associated with deucravacitinib was 22 days, with 58.33% occurring within the first month of treatment. Women may have a higher risk of developing acne than men. **Conclusions** When using deuterocolaxitinib, healthcare professionals should focus on skin and subcutaneous tissue disorders, gastrointestinal system disorders, and infections and infestations to monitor the occurrence of acne in female patients. The latent ADEs that are not mentioned in the instructions should be remained vigilant to ensure safe drug use.

【Keywords】 Deucravacitinib; Adverse drug events; FAERS database; Psoriasis; Signal mining; Pharmacovigilance

银屑病是一种全身性的炎症性疾病，对患者日常生活的负面影响较大^[1]。研究^[2]报道，全球银屑病患者率为0.09%~5.1%，中重度的患者大部分需要全身治疗。针对中重度银屑病患者，当传统治疗手段难以控制病情时，生物制剂可作为有效的治疗选择，以病情改善^[3]。氩可来昔替尼是全球首个口服选择性酪氨酸激酶2（tyrosine kinase 2, TYK2）抑制剂，于2022年9月经美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准用于适合系统治疗或光疗的成年中重度斑块状银屑病患者^[4]。此外，氩可来昔替尼已于2023年10月在我国获批上市。氩可来昔替尼常见的不良反应包括上呼吸道感染、血肌酸激酶升高、单纯疱疹、口腔溃疡、毛囊炎和痤疮等^[5]。国内外虽有相关用药风险的文献分析，但主要来源于临床试验和个案报道^[6-7]。临床试验由于其样本量有限、研究时间较短及患者群体特定等限制，可能无法全面反映药物在更广泛人群中安全性。为深入评估用药安全性，常利用真实世界数据进行药品上市后的安全性研究。美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System, FAERS）是全球最大的药物警戒数据库之一，其是FDA对药品上市后安全性进行全面评估的重要工具^[8]。本研究通过分析FAERS数据库中氩可来昔替尼相关的不良事件（adverse drug events, ADE）报告，评估氩可来昔替尼的安全性，以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库，收集2022年第3季度至2024年第3季度的数据。检索药品名称“deucravacitinib”和商品名“sotyktu”筛选与氩可来昔替尼的ADE报告。

1.2 数据处理

按照案件的编号（CASEID）、FDA接受案件的日期（FDA_DT）以及FAERS报告的唯一编号（PRIMARYID）排序，对具有相同CASEID的报告，保留FDA_DT值最大的，对于CASEID和FDA_DT均相同的保留PRIMARYID值最大的报告^[9]，以此识别和删除重复报告。通过使用“deucravacitinib”“sotyktu”检索FAERS数据库的数据，仅纳入氩可来昔替尼为首要怀疑（primary suspect, PS）药物的ADE报告。根据《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regular Activities*, MedDRA）第27.0版，在系统/器官分类（system-organ class, SOC）和首选术语（preferred terms, PT）层面对报告中的ADE进行分类和描述。

1.3 信号挖掘方法

采用报告比值比（reporting odds ratio, ROR）法和贝叶斯置信区间递进神经网络（Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN）法进行ADE信号挖掘。ROR法中，氩可来昔替尼ADE报告数 ≥ 3 ，且ROR的95%置信区间（confidence interval, CI）下限 > 1 ，提示检

出 1 个阳性信号；BCPNN 法中，当氩可来昔替尼 ADE 报告数 ≥ 3 且信息成分（information component, IC）值的 95%CI 下限（IC₀₂₅） > 0 时，提示检出 1 个阳性信号^[10-11]。本研究要求同时符合 2 种检测方法的检出标准，才能确认生成 1 个 ADE 信号。其中，ROR 值越大，表示信号强度越高，表明目标药物与目标 ADE 之间的统计学关联性越强^[12]。将氩可来昔替尼相关 ADE 报告按照失衡法四格表进行整理，从性别层面进行信号检测分析^[10, 13]。性别层面分析的信号检测标准：女性使用氩可来昔替尼导致目标 ADE 的报告数 ≥ 3 ，且 ROR 的 95%CI 下限 > 1 。当符合检测标准时，则说明女性较男性更有可能报告某一 ADE。所有统计分析均使用 SAS 9.4 软件完成。

2 结果

2.1 氩可来昔替尼ADE报告的基本情况

共获取以氩可来昔替尼为 PS 药物的 ADE 报告病例数 1 777 份，涉及 3 258 例次 ADE。除性别缺失的报告外，男性为 554 例，女性为 1 013 例；

患者年龄多集中于 18~64 岁（43.89%）；上报国家以美国为主（94.43%）；结局方面，导致住院或住院时间延长的患者 52 例（2.93%）。见表 1。

2.2 氩可来昔替尼ADE信号的SOC分布

基于 ROR 法和 BCPNN 法对氩可来昔替尼的 PT 分析，排除与适应证及疾病相关等 PT 后，共检出 62 个 ADE 信号，涉及 14 个 SOC。以皮肤及皮下组织类疾病所包含 ADE 例次数最多，涉及 ADE 306 例次；其次为胃肠系统疾病，涉及 ADE 179 例次。见表 2。

2.3 ADE报告例次及信号强度排名前20位的PT

以 ADE 例次数对氩可来昔替尼相关 ADE 进行排序，报告数排名前 5 位的 PT 分别为痤疮、口腔溃疡、毛囊炎、荨麻疹和口腔疼痛，见表 3。根据 ROR 值，对氩可来昔替尼的 ADE 信号强度进行排名。信号强度前 5 位的 PT 分别为囊肿性痤疮、甲型肝炎、痤疮、脓疱性痤疮和毛囊炎，见表 4。色素尿、甲型肝炎、牙龈肿胀、贝尔麻痹和皮下脓肿等 ADE 信号未被药品说明书记载。

表1 氩可来昔替尼ADE报告的基本情况

Table 1. Basic information of relevant ADE reports with deucravacitinib

项目	例数	构成比（%）	项目	例数	构成比（%）
性别			未知	18	1.01
男	554	31.17	报告年份		
女	1 013	57.01	2022年	115	6.47
未知	210	11.82	2023年	1 033	58.13
年龄（岁）			2024年	629	35.40
<18	24	1.35	严重ADE		
18~64	780	43.89	否	1 550	87.23
≥ 65	432	24.31	是	227	12.77
未知	541	30.45	结局		
国家			导致住院或住院时间延长	52	2.93
美国	1 678	94.43	死亡	21	1.18
其他国家	99	5.57	危及生命	6	0.34
报告者			残疾	3	0.17
消费者	712	40.07	需要临床干预	2	0.11
其他健康专家	626	35.23	其他	143	8.05
医师	374	21.05	未知	1 550	87.23
药师	47	2.64			

表2 氩可来昔替尼ADE信号的SOC分布

Table 2. Signal distribution SOC for ADE of deucravacitinib

SOC	信号数	构成比（%）	ADE例次	构成比（%）
皮肤及皮下组织类疾病	13	20.97	306	37.41
胃肠系统疾病	15	24.19	179	21.88
感染及侵染类疾病	13	20.97	141	17.24
呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	6.45	38	4.64

续表2

SOC	信号数	构成比 (%)	ADE例次	构成比 (%)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	3.23	32	3.91
全身性疾病及给药部位各种反应	3	4.84	30	3.67
各类检查	4	6.45	28	3.42
免疫系统疾病	1	1.61	28	3.42
肾脏及泌尿系统疾病	1	1.61	9	1.10
眼器官疾病	1	1.61	9	1.10
各类神经系统疾病	2	3.23	7	0.86
耳及迷路类疾病	1	1.61	5	0.61
精神病类	1	1.61	3	0.37
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	1	1.61	3	0.37

表3 氘可来昔替尼ADE报告例次前 20 位的 PT
Table 3. Top 20 PTs with reported cases of deucravacitinib adverse events

PT	ADE例次	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
痤疮	189	74.33 (64.08, 86.22)	6.10 (4.43)
口腔溃疡	56	49.32 (37.80, 64.36)	5.58 (3.91)
毛囊炎	53	53.97 (41.05, 70.96)	5.71 (4.04)
荨麻疹	39	5.06 (3.69, 6.94)	2.32 (0.66)
口腔疼痛	30	29.08 (20.26, 41.72)	4.84 (3.17)
过敏反应	28	3.24 (2.23, 4.70)	1.69 (0.02)
肌痛	26	3.46 (2.35, 5.09)	1.78 (0.11)
口咽疼痛	25	4.49 (3.03, 6.65)	2.16 (0.49)
口腔疱疹	25	18.93 (12.76, 28.09)	4.22 (2.56)
面肿	24	8.88 (5.94, 13.27)	3.14 (1.47)
阿弗他溃疡	24	31.65 (21.14, 47.38)	4.96 (3.29)
口腔黏膜炎	19	5.57 (3.55, 8.74)	2.47 (0.80)
带状疱疹	19	6.13 (3.90, 9.63)	2.61 (0.94)
皮肤病变	16	7.24 (4.43, 11.84)	2.85 (1.18)
水疱	15	5.23 (3.15, 8.69)	2.38 (0.71)
血三酰甘油升高	14	24.33 (14.37, 41.22)	4.59 (2.92)
上呼吸道感染	12	4.74 (2.69, 8.37)	2.24 (0.57)
痤疮样皮炎	10	31.1 (16.67, 58.03)	4.94 (3.27)
唇部肿胀	10	7.03 (3.77, 13.08)	2.81 (1.14)
色素尿 ^a	9	10.38 (5.39, 20.00)	3.37 (1.70)

注：^a未被药品说明书记载的ADE。

2.4 ADE发生时间分布情况

剔除不准确、缺失或未知发生时间的报告后,对获得的120例报告进行ADE发生时间分析,总体中位数为22 d,ADE发生时间分布情况见图1。超过一半的病例发生ADE时间为0~30 d (n=70, 58.33%),其次是31~90 d (n=16, 13.33%)。值得注意的是,用药1年后仍有ADE发生的情况。

2.5 性别亚组分析

剔除未知性别的报告后,获得女性患者1 013例,男性患者554例,女性患者为男性患者的1.83倍。进一步分析氘可来昔替尼使用过程中男性和女性共有的相关ADE信号是否存在性别差异。结果显示,女性发生痤疮的风险可能比男性更高[ROR=1.59, 95%CI (1.11, 2.28)]。其他信号可能不存在性别差异,见表5。

表4 氘可来昔替尼ADE报告信号强度前 20 位的 PT
Table 4. Top 20 PTs with reported signal intensity of deucravacitinib-related adverse events

PT	ADE例次	ROR (95%CI)	IC (IC ₀₂₅)
囊肿性痤疮	9	89.82 (46.28, 174.36)	6.45 (4.77)
甲型肝炎 ^a	3	76.85 (24.44, 241.63)	6.23 (4.54)
痤疮	189	74.33 (64.08, 86.22)	6.10 (4.43)
脓疱性痤疮	3	67.72 (21.57, 212.56)	6.05 (4.37)
毛囊炎	53	53.97 (41.05, 70.96)	5.71 (4.04)
口腔溃疡	56	49.32 (37.80, 64.36)	5.58 (3.91)
阿弗他溃疡	24	31.65 (21.14, 47.38)	4.96 (3.29)
痤疮样皮炎	10	31.10 (16.67, 58.03)	4.94 (3.27)
舌溃疡	4	30.10 (11.24, 80.63)	4.90 (3.22)
酒渣鼻	7	29.23 (13.88, 61.56)	4.85 (3.18)
口腔疼痛	30	29.08 (20.26, 41.72)	4.84 (3.17)
口腔黏膜起疱	8	27.93 (13.91, 56.06)	4.79 (3.12)
单纯疱疹	7	25.94 (12.32, 54.62)	4.68 (3.01)
血三酰甘油升高	14	24.33 (14.37, 41.22)	4.59 (2.92)
结核分枝杆菌复合检测阳性	3	20.78 (6.67, 64.70)	4.37 (2.70)
口腔疱疹	25	18.93 (12.76, 28.09)	4.22 (2.56)
牙龈肿胀 ^a	3	18.03 (5.79, 56.12)	4.16 (2.49)
贝尔麻痹 ^a	4	16.95 (6.34, 45.30)	4.07 (2.40)
皮下脓肿 ^a	3	13.91 (4.47, 43.26)	3.79 (2.12)
唇炎	3	13.47 (4.33, 41.88)	3.74 (2.07)

注：^a未被药品说明书记载的ADE。

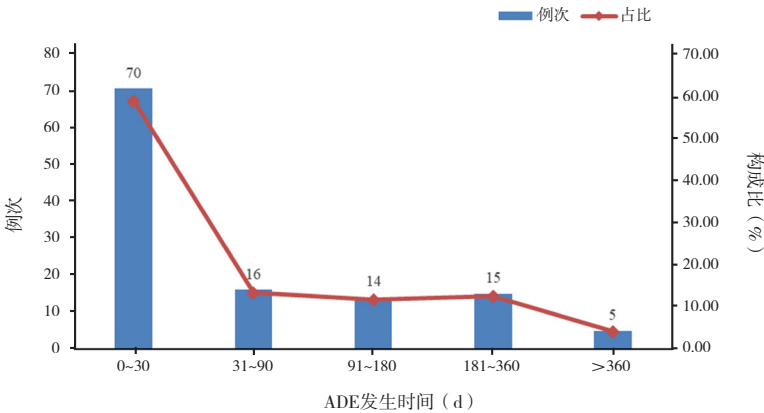


图1 ADE发生时间分布情况
Figure 1. Temporal distribution of ADE occurrence

表5 氘可来昔替尼相关ADE不同性别的信号检测结果
Table 5. Signal detection results of deucravacitinib-related ADE by gender

PT	女性氘可来昔替尼报告		男性氘可来昔替尼报告		ROR (95%CI)
	目标ADE	其他ADE	目标ADE	其他ADE	
痤疮	127	1 857	41	954	1.59 (1.11, 2.28)
毛囊炎	31	1 953	16	979	0.97 (0.53, 1.78)
口腔溃疡	30	1 954	14	981	1.08 (0.57, 2.04)
荨麻疹	24	1 960	6	989	2.02 (0.82, 4.95)
口腔疱疹	20	1 964	4	991	2.52 (0.86, 7.40)
口腔疼痛	20	1 964	8	987	1.26 (0.55, 2.86)
阿弗他溃疡	17	1 967	5	990	1.71 (0.63, 4.65)
肌痛	16	1 968	8	987	1.00 (0.43, 2.35)
面肿	16	1 968	7	988	1.15 (0.47, 2.80)

续表5

PT	女性氩可来昔替尼报告		男性氩可来昔替尼报告		ROR (95%CI)
	目标ADE	其他ADE	目标ADE	其他ADE	
口腔黏膜炎	13	1 971	3	992	2.18 (0.62, 7.67)
水疱	11	1 973	3	992	1.84 (0.51, 6.62)
带状疱疹	8	1 976	7	988	0.57 (0.21, 1.58)
血三酰甘油升高	5	1 979	6	989	0.42 (0.13, 1.37)
唇部肿胀	4	1 980	5	990	0.40 (0.11, 1.49)
血肌酸磷酸激酶升高	3	1 981	3	992	0.50 (0.10, 2.49)

注：ROR值的95%CI下限>1，提示女性比男性患者更有可能报告某一特定ADE，其值越大关联性越强；ROR值的95%CI上限<1，则男性患者更可能报告该ADE，其值越小关联性越强。

3 讨论

3.1 氩可来昔替尼ADE报告基本特征分析

本研究结果显示，在已知性别的报告中，女性报告数高于男性报告数，这可能与银屑病在女性中的患病率更高有关。研究^[14]表明，相比于男性，女性更早出现银屑病发病症状，可能与女性的生理特点和激素水平波动等有关。此外，美国的流行病学研究^[2, 15-16]结果显示，女性的银屑病发病率高于男性。医务人员在使用氩可来昔替尼给女性患者治疗时，应注意监测 ADE 的发生。患者年龄多集中于 18~64 岁，与银屑病的患者年龄特征相符^[17-18]。然而，本研究收集的报告中患者年龄缺失较多，可能对结果产生一定的影响。美国的上报数量较多，可能与各个国家的药物使用情况相关^[19]。从结局方面来看，“导致住院或住院时间延长”的患者比例为 2.93%，提示监测氩可来昔替尼相关 ADE 的重要性。

3.2 氩可来昔替尼ADE累及SOC及信号分析

本研究检出的 ADE 信号主要累及皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病、感染及侵染类疾病等 SOC，与药品说明书记载的已知 ADE 风险基本一致，证明本研究结果的可靠性^[5]。皮肤及皮下组织类疾病 SOC 层级中 ADE 报告例次排名前 3 位的 PT 分别为痤疮、荨麻疹和皮肤病变。有研究^[20]表明，银屑病患者使用 TYK2 抑制剂引发痤疮的风险较高，与较高的药物剂量和较长的治疗时间呈正相关。在患者使用氩可来昔替尼时，医务人员可通过控制剂量及缩短疗程，减少痤疮发生的风险。此外，氩可来昔替尼可引起荨麻疹和皮肤病变。用药前医务人员可询问患者是否有过敏史（尤其 Janus 激酶抑制剂 / 免疫调节药物），

建议患者日常皮肤护理使用温和的清洁产品，避免皮肤刺激。提醒患者若出现皮肤变化，避免抓挠，及时告知医务人员。

本研究发现，在胃肠系统疾病 SOC 层级中 ADE 报告例次排名前 3 位的 PT 分别为口腔溃疡、口腔疼痛和阿弗他溃疡。有研究^[21]表明，口腔溃疡、阿弗他溃疡、舌溃疡和口腔黏膜炎为氩可来昔替尼常见的 ADE，临床试验中整体发生率为 1.9%。TYK2 抑制剂可能通过影响免疫系统，间接导致口腔黏膜炎症和溃疡形成。此外，口腔溃疡也可能是由于 TYK2 抑制剂的直接口腔黏膜刺激或患者固有的口腔黏膜敏感性增加导致。应提醒患者在用药期间每日进行口腔清洁，饮食注意忌食辛辣、过酸等食物以减少刺激口腔黏膜。对于已出现溃疡者，可选择药物治疗，促进黏膜修复。建议患者关注口腔健康问题，口腔黏膜出现红斑、灼热感等早期症状时立即就医，避免延误病情。

本研究结果显示，在感染及侵染类疾病 SOC 层级中 ADE 报告例次排名前 3 位的 PT 分别为毛囊炎、口腔疱疹和带状疱疹。氩可来昔替尼为 TYK2 抑制剂，可抑制免疫反应，增加感染的风险。TYK2 是 Janus 激酶 / 信号转导与转录激活因子信号通路中的一种关键信号转导激酶，在传递炎症因子和免疫应答信号方面具有重要的作用^[22]。药品说明书提示药物可能增加感染的风险，建议存在活动性或严重感染的患者应避免使用。医务人员应密切监测使用该药的患者体征和感染指标，若出现感染现象，可进行抗感染治疗。发生严重感染时，建议中断药物治疗，直至感染得到控制。此外，疱疹病毒感染是 TYK2 抑制剂常见的感染并发症^[23]。多个临床试验^[24-25]结果表明，氩可来昔替尼引起疱疹病毒感染的发生率较安慰剂更

高。使用药物治疗时,可预防接种相关疫苗,降低疱疹病毒感染发生率。

此外,本研究发现色素尿、甲型肝炎、牙龈肿胀、贝尔氏麻痹和皮下脓肿等 ADE 信号未被药品说明书记载。尽管目前尚未检索到相关病例报告,但这些 ADE 的潜在机制值得深入探讨。①横纹肌溶解为氩可来昔替尼已知 ADE 风险,有研究^[26]表明,横纹肌溶解可能会导致色素尿的发生。该机制可能为氩可来昔替尼导致色素尿的原因,但还需药理实验进一步验证。医务人员可提醒患者如果出现任何不明原因的肌肉痛、触痛、无力或色素尿,应及时报告,必要时可选择停药处理。②氩可来昔替尼可抑制 TYK2,影响干扰素(interferon, IFN)- α 、IFN- β 的信号通路,而 IFN- α 、IFN- β 是抗病毒免疫的关键介质,抑制该通路可能削弱宿主对甲型肝炎病毒等病毒的防御能力,导致感染风险增加^[27]。在氩可来昔替尼治疗开始前和治疗期间,医务人员可根据临床指南考虑筛查病毒性肝炎并监测再激活。如果出现再激活体征,及时采取相应措施。③TYK2介导的白细胞介素-12和白细胞介素-23等信号通路对维持口腔黏膜免疫稳态至关重要^[28]。氩可来昔替尼可能降低宿主对口腔病原体的防御能力,导致菌群失调和牙龈炎症,继而引起牙龈肿胀。在治疗过程中,建议加强口腔卫生宣教,出现症状时可采取对症处理或停药等措施,保障患者生活质量。④贝尔麻痹的发生机制可能与病毒感染(如单纯疱疹病毒潜伏感染再激活)、局部炎症或免疫异常相关^[29]。氩可来昔替尼可能通过免疫调节机制间接增加贝尔麻痹风险。临床应用中出现面神经麻痹症状时,应及时干预。⑤皮下脓肿通常由细菌感染如金黄色葡萄球菌和链球菌引发,涉及局部炎症反应^[30]。氩可来昔替尼作为选择性 TYK2 抑制剂,可能降低患者免疫功能间接导致皮下脓肿。建议医务人员用药前评估患者感染史,治疗期间监测皮肤损伤或感染迹象。提醒患者保持皮肤清洁,避免外伤,对已有皮肤病变(如银屑病斑块)加强护理,发现感染及时抗感染治疗。在使用氩可来昔替尼治疗时,临床应予以关注上述 ADE。

3.3 氩可来昔替尼ADE发生时间和性别亚组分析

本研究结果显示,收集的报告中服用氩可来

昔替尼后 0~30 d 发生 ADE 的患者较多,总体中位发生时间为 22 d。然而,服用 1 年后,仍有患者出现 ADE,建议医务人员在使用该药物的整个过程中持续监测 ADE。本研究对氩可来昔替尼的 ADE 进行性别亚组分析,发现女性比男性发生痤疮的风险可能更高。痤疮的发病机制被认为与雄激素作用下的皮脂腺过度分泌脂质、毛囊皮脂腺导管角化异常、以痤疮丙酸杆菌为代表的毛囊微生物以及炎症和免疫反应等 4 个因素密切相关^[31]。此外,研究^[32-33]表明,成年人中痤疮在女性人群的发生率高,可能与女性的生理特点和激素水平波动等有关。值得注意的是,流行病学研究^[2, 15-16]结果显示女性的银屑病发病率高于男性,也凸显了对性别亚组分析结果进行谨慎解释的必要性,未来还需进一步临床试验结果验证。医务人员在使用氩可来昔替尼时,可提醒女性患者关注皮肤变化,不适及时告知医生。

3.4 局限性

虽然本研究基于真实世界数据分析,但仍存在一定的局限性:①FAERS 数据库是自发呈报系统,报告的质量与上报人员的专业水平相关^[34]。部分报告缺失关键信息,如性别、年龄和发生时间,可能会引起本研究的结果存在偏倚;②数据挖掘结果不代表药物与相关 ADE 信号存在必然的因果关系,还需临床研究进一步验证^[34]。

综上所述,本研究基于 FAERS 数据库对氩可来昔替尼在真实世界中安全性进行评价分析,检出的 ADE 信号与药品说明书记载的 ADE 基本一致。服用氩可来昔替尼后 0~30 d 发生 ADE 的患者较多。女性患者使用氩可来昔替尼治疗时,需监测痤疮的发生。患者使用氩可来昔替尼时,医务人员还应监测色素尿、甲型肝炎和牙龈肿胀等新的 ADE,保障患者用药安全。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 沈嘉庆,刘毅.酪氨酸激酶 2 抑制剂治疗斑块型银屑病机制与临床研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2023,28(3): 323-330. [Shen JQ, Liu Y. Mechanism of tyrosine kinase 2 inhibitors in treatment of plaque psoriasis and their progress in clinical trials[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2023, 28(3): 323-330.] DOI: [10.12092/](https://doi.org/10.12092/)

- j.issn.1009-2501.2023.03.011.
- 2 Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(2): 205-212. DOI: [10.1111/jdv.13854](#).
 - 3 曹璐, 李文静. 治疗中至重度斑块型银屑病的新药——氩可来昔替尼[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(11): 1643-1646. [Cao L, Li WJ. Deucravacitinib, a new drug in treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2023, 39(11): 1643-1646.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.11.027](#).
 - 4 叶红梅, 陈碧娴, 郭静, 等. 中重度斑块型银屑病治疗药物——氩可来昔替尼[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(6): 31-35. [Ye HM, Chen BX, Guo J, et al. A novel drug for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: deucravacitinib[J]. *Clinical Medication Journal*, 2023, 21(6): 31-35.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2023.06.004](#).
 - 5 周振. 氩可来昔替尼 (Deucravacitinib, Sotyktu) [J]. *中国药物化学杂志*, 2023, 33(2): 157. DOI: [10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2023.02.010](#).
 - 6 胥杨, 詹纬生, 赵菊花. 氩可来昔替尼治疗中重度斑块状银屑病疗效及安全性 Meta 分析[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2024, 40(2): 89-94. [Xu Y, Zhan WS, Zhao JH. Efficacy and safety of deucravacitinib in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a Meta-analysis[J]. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*, 2024, 40(2): 89-94.] DOI: [10.12144/zgmfskin202402089](#).
 - 7 Mease PJ, Deodhar AA, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in a phase II trial in psoriatic arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(6): 815-822. DOI: [10.1136/annrheumdis-2021-221664](#).
 - 8 Wang X, Chen H, Han S, et al. The real-world analysis of adverse events with teduglutide: a pharmacovigilance study based on the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1404658. DOI: [10.3389/fphar.2024.1404658](#).
 - 9 Wang Q, Qu K, Du Z, et al. Mining and analysis of security alert signals of valbenazine based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database[J]. *J Psychopharmacol*, 2024, 38(6): 562-566. DOI: [10.1177/02698811241248391](#).
 - 10 Gosho M, Ishii R, Ohigashi T, et al. Multivariate generalized mixed-effects models for screening multiple adverse drug reactions in spontaneous reporting systems[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1312803. DOI: [10.3389/fphar.2024.1312803](#).
 - 11 钱梦莹, 张永一, 单晴, 等. 基于 FAERS 数据库的抗体药物偶联物相关皮肤不良事件信号挖掘[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(10): 1091-1098. [Qian MY, Zhang YY, Shan Q, et al. Signal mining for cutaneous adverse events associated with antibody-drug conjugates based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(10): 1091-1098.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202406012](#).
 - 12 戴金琳, 刘岩, 杨天绎, 等. 基于 FAERS 数据库的利司那肽不良事件信号挖掘与分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(12): 1325-1335. [Dai JL, Liu Y, Yang TY, et al. Signals mining and analysis of adverse drug events of lixisenatide based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(12): 1325-1335.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202407067](#).
 - 13 尹岳松, 吴玉佩, 李阳, 等. 基于 FAERS 数据库的 PD-1/PD-L1 抑制剂致心肌炎风险分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(11): 76-80. [Yin YS, Wu YP, Li Y, et al. Analysis on the risk of myocarditis caused by PD-1/PD-L1 inhibitors based on FDA adverse event reporting system[J]. *Clinical Medication Journal*, 2023, 21(11): 76-80.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.015](#).
 - 14 林朝悦. 银屑病患病情况及发病因素的 logistic 回归分析[J]. *慢性病学杂志*, 2024, 25(5): 748-751. DOI: [10.16440/J.CNKI.1674-8166.2024.05.27](#).
 - 15 Burstein J, Strunk A, Garg A. Incidence of psoriasis among adults in the United States: a sex- and age-adjusted population analysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(4): 1023-1029. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.11.039](#).
 - 16 Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m1590. DOI: [10.1136/bmj.m1590](#).
 - 17 李慧贤, 胡丽, 郑焱, 等. 基于全球疾病负担 (GBD) 大数据的中国银屑病流行病学负担分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(4): 386-392. [Li HX, Hu L, Zheng Y, et al. Analysis of the epidemiological burden of psoriasis in China based on the big data of global burden of disease study (GBD)[J]. *International Journal of Biomedical Engineering*, 2021, 35(4): 386-392.] DOI: [10.13735/j.cjdv.1001-7089.202003197](#).
 - 18 蒋若云. 4848 例银屑病患者的临床回顾性分析[D]. 湖北十堰: 湖北医药学院, 2024.
 - 19 刘林慧, 汪玲, 李巧玲, 等. 基于 FAERS 数据库的阿那白滞素不良事件信号挖掘与分析[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(9): 2107-2115. [Liu LH, Wang L, Li QL, et al. Adverse event signal mining and analysis of anakinra based on FAERS database[J]. *Drug Evaluation Research*, 2024, 47(9): 2107-2115.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2024.09.019](#).
 - 20 Chen BL, Huang S, Dong XW, et al. Janus kinase inhibitors and adverse events of acne in dermatologic indications: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *J Dermatolog Treat*, 2024, 35(1): 2397477. DOI: [10.1080/09546634.2024.2397477](#).
 - 21 Lé AM, Puig L, Torres T. Deucravacitinib for the treatment of psoriatic disease[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, 23(6): 813-822. DOI: [10.1007/s40257-022-00720-0](#).
 - 22 Chimalakonda A, Burke J, Cheng L, et al. Selectivity profile of the tyrosine kinase 2 inhibitor deucravacitinib compared with Janus Kinase 1/2/3 Inhibitors[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11(5): 1763-1776. DOI: [10.1007/s13555-021-00596-8](#).
 - 23 伍俊妍, 邱凯锋. JAK 抑制剂临床用药指引[J]. *今日药学*, 2023, 33(6): 401-413. DOI: [10.12048/j.issn.1674-229X.2023.06.001](#).
 - 24 D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S, et al. New drugs in the

- pipeline for the treatment of inflammatory bowel diseases: what is coming?[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 55: 141–150. DOI: [10.1016/j.coph.2020.10.015](https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.10.015).
- 25 余艳平, 陈程, 范昭泽, 等. 用于治疗银屑病的新选择 TYK2 抑制剂 氩可来昔替尼 (deucravacitinib) [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2024, 38(5): 585–590. [Yu YP, Chen C, Fan ZZ, et al. Deucravacitinib: a novel selective TYK2 inhibitor for the treatment of psoriasis[J]. *International Journal of Biomedical Engineering*, 2024, 38(5): 585–590.] DOI: [10.13735/j.cjdv.1001-7089.202211112](https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.202211112).
 - 26 Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51(6): 793–810. DOI: [10.1002/mus.24606](https://doi.org/10.1002/mus.24606).
 - 27 李亚琴. 基于 PEDV 基因组 G4 链体结构的抗病毒药物筛选与功能研究 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2024.
 - 28 Kim TS, Ikeuchi T, Theofilou VI, et al. Epithelial-derived interleukin-23 promotes oral mucosal immunopathology[J]. *Immunity*, 2024, 57(4): 859–875. e11. DOI: [10.1016/j.immuni.2024.02.020](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.020).
 - 29 马涵. 针刺综合疗法治疗周围性面神经麻痹的临床研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2024. DOI: [10.27026/d.cnki.ggszc.2024.000437](https://doi.org/10.27026/d.cnki.ggszc.2024.000437).
 - 30 郝飞. 皮肤及软组织感染诊断和治疗共识 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2009, 38(12): 810–812. DOI: [10.3969/j.issn.1000-4963.2009.12.036](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4963.2009.12.036).
 - 31 鞠强, 李嘉祺. 寻常痤疮再认识: 从发病机制到治疗策略[J]. *中华皮肤科杂志*, 2024, 57(4): 289–294. [Ju Q, Li JQ. Acne vulgaris revisited: from pathogenesis to treatment strategies[J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2024, 57(4): 289–294.] DOI: [10.35541/cjd.20240074](https://doi.org/10.35541/cjd.20240074).
 - 32 北京中西医结合学会医学美容专业委员会. 中西医结合痤疮诊治专家共识 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2021, 14(5): 257–260. DOI: [10.11786/syfbxzz.1674-1293.20210501](https://doi.org/10.11786/syfbxzz.1674-1293.20210501).
 - 33 Yousif R, Katz KA. Sex and gender reporting and analysis in dermatology clinical-research articles: a cross-sectional study[J]. *Br J Dermatol*, 2022, 187(3): 416–417. DOI: [10.1111/bjd.21065](https://doi.org/10.1111/bjd.21065).
 - 34 Li Z, Guo C, Liu X, et al. Post-marketing safety evaluation of lurbinectedin: a pharmacovigilance analysis based on the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1368763. DOI: [10.3389/fphar.2024.1368763](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1368763).

收稿日期: 2024 年 12 月 17 日 修回日期: 2025 年 02 月 21 日
 本文编辑: 杨 燕 冼静怡